

Prostat kanserinden uzun süre sonra gelişen kompleks karyotipik anormali ile seyreden akut myeloblastik lösemi olgusu

Acute myeloid leukemia case defined with complex karyotypic abnormalities long time after prostate cancer

Yunus Kasım Terzi, Cengiz Beyan, Salih Kozan, Deniz Torun, Burak Durmaz, Şeref Kömürçü, Muhterem Bahçe, Şefik Güran*

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı (Dr. Y. K. Terzi, Prof. Dr. Ş. Güran), Hematoloji Bilim Dalı (Dr. C. Beyan), Tıbbi Genetik Bilim Dalı (Dr. S. Kozan, Dr. D. Torun, Dr. B. Durmaz, Prof. Dr. M. Bahçe), Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı (Dr. Ş. Kömürçü) Gülhane Askeri Tıp Akademisi TR-06018 Ankara

Özet

Lösemnin bir türü olan akut myeloblastik lösemi (AML) myeloid seriye ait olgunlaşmamış hücrelerin kemik iliğinde, kanda, bazen diğer dokularda aşırı birikimi ile karakterize hematolojik kanserdir. Lösemik hücre farklanmasında kemik iliği ve periferik kan hücrelerinde klonal kromozomal anomaliler ortaya çıkmaktadır. Bu anomaliler olgu tanısı ve prognozunu göstermesi açısından önemlidir. Yazımızda prostat kanseri nedeni ile 12 yıl önce cerrahi ve hormon tedavisi alan ilk tanı evresinde kompleks karyotip anomaliler tesbit edilen bir AML olgusu sunulmaktadır. Tanımlanan kompleks karyotipik anomalilerin prognoz üzerindeki etkisi tartışılmaktadır. Periferik kan ve kemik iliği incelemesinde AML tanısı konan 70 yaşındaki erkek olgunun kemik iliğinden yapılan sitogenetik incelemede 49, XY, -1, -2, +4, +6, +8, +8, -12, -13, der (1), +2 mar [3], 50, XY, -2, +4, +6, +8, +8, -13, +2mar [2], 50, XY, -2, +4, +6, +8, +11?, -13, +2 mar [1] saptandı. Kompleks karyotipler genelde olgularda kötü prognoz belirteçidir. AML tanısı konulan olgu her türlü destek tedavisine rağmen tanıdan iki gün sonra kaybedildi. Sonuç olarak, özellikle yaşlı AML'li hastalarda gerek tanı, gerekse prognozunu belirlebilmesi için genetik incelemelerin mutlaka yapılması gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Akut myeloid lösemi, karyotipleme, kromozom anormallikleri, sitogenetik

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a type of leukemia which is characterized by the excessive accumulation of immature myeloid bone marrow precursor cells in the marrow itself, in peripheral blood and sometimes also in other tissues. During differentiation of leukemia cells, clonal chromosomal abnormalities emerge in bone marrow and in peripheral blood cells. These anomalies are important for the disease diagnosis and prognosis. Here, an AML case who underwent surgery for prostate cancer 12 years ago and received hormonal therapy is presented. Complex karyotypic abnormalities were present in the initial diagnosis phase. The correlation between complex karyotypes and the prognosis in this case was discussed. Our 70 year-old patient was diagnosed as AML after peripheral blood and bone marrow analyses. His bone marrow cytogenetic analyses revealed 49, XY, -1, -2, +4, +6, +8, +8, -12, -13, der (1), +2 mar [3], 50, XY, -2, +4, +6, +8, +8, -13, +2mar [2], 50, XY, -2, +4, +6, +8, +11?, -13, +2 mar [1]. Complex karyotypes generally represents poor prognosis in AML cases. The patient died in two days after the initial diagnosis, although AML treatment was applied. As a result genetic examination should always be performed in elderly AML patients for both diagnosis and prediction of prognosis.

Keywords: Acute myeloid leukemia, karyotyping, chromosome aberrations, cytogenetics

Geliş tarihi/Received: 05 Ekim 2010; **Kabul tarihi/Accepted:** 12 Ocak 2012

***İletişim adresi:**

Dr. Şefik Güran, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi TR-06018 Ankara.
E-posta: sefguran@yahoo.com

Giriş

Akut myeloblastik lösemi (AML) terimi kemik iliğinde myeloid seriyi oluşturan hücrelerden köken alan bir grup hematolojik maligniteyi ifade eder. Myeloid seriyi oluşturan hücrelerden birisi, daha olgun hücrelere olgunlaşma yeteneğini kaybeder iken klonal proliferasyon özelliği kazanır ve bu anormal çoğalma sonucunda oluşan lösemik hücreler kemik iliği, dolaşım kanı ve çeşitli dokuları infiltre ederler iken eritrosit, trombosit ve nötrofillerde belirgin azalmalara yol açarlar. AML’li hastalarda lösemik hücrelerin büyük çoğunluğu akkiz olarak gelişen klonal kromozomal anormallikler içerirler. Bu klonal kromozomal anormallikler bazen tanıda hastalığın hangi hücre alt tipine ait olduğunu gösterecek ölçüde değerli iken, bazen de hastadaki hastalığın klinik seyri ve olgunun sağkalım şansı hakkında önemli ipuçları sağlarlar [1-5].

Bu olgu sunumunda cerrahi ve hormonal tedavi uygulanmış prostat kanserli bir olguda 12 yıl sonra AML gelişimi ve olguda tespit edilen kompleks karyotipik anormallikler zemininde AML’li olgulardaki genetik anormallikler ile klinik seyir ilişkisi tartışılmaktadır.

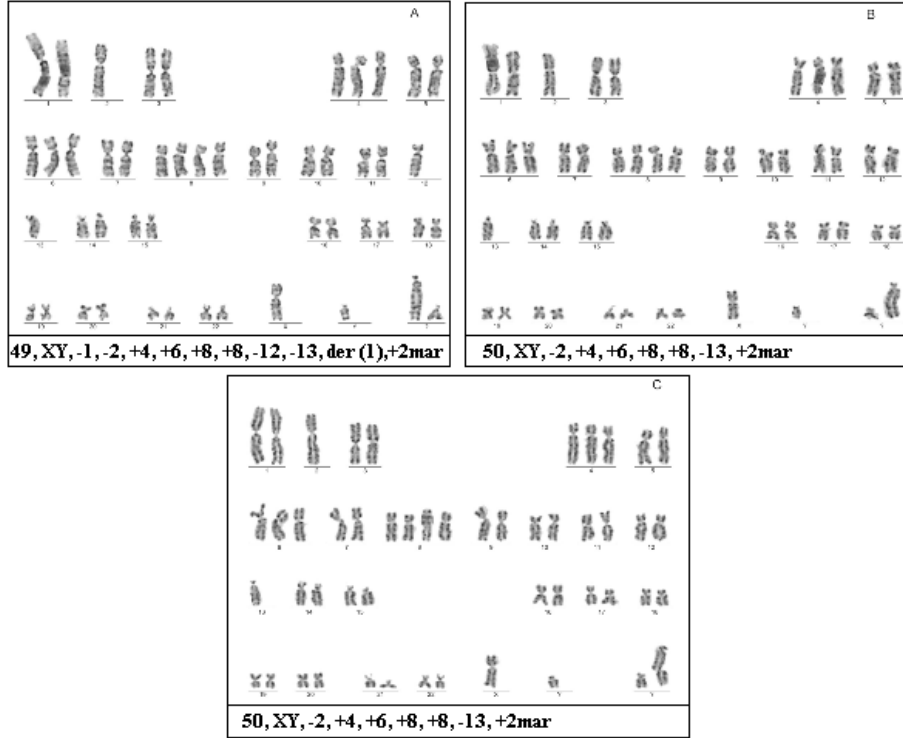
Olgu sunumu

Halsizlik, baş dönmesi, iştahsızlık ve yorgunluk yakınmaları ile müracaat eden yetmiş yaşında erkek olgu, kan değerlerinin çok düşük olması nedeni ile araştırılmak üzere yatırıldı. Yaklaşık 20 yıldır hipertansiyonu mevcut olan, kullandığı ilaçları ile kan basıncı normal düzeylerde seyreden olgu 12 yıl önce prostat kanseri nedeni ile cerrahi ve hormonal tedavi ile edavi edilmişti. Hastaneye müracaat yakınmaları yaklaşık olarak dört ay önce başlamış ve son bir ayda giderek artmıştı. Üç ay önce herpes zoster enfeksiyonu geçirdiğini ifade ediyordu.

Fizik muayenede belirgin özellik bulunmayan olgunun tam kan sayımında lökosit sayısı $9.400/\text{mm}^3$, hemoglobin 5,8 g/dL, hematokrit %16,2, MCV 96,8 fL ve trombosit sayımı $208.000/\text{mm}^3$ idi. Periferik yaymada %45 PMNL, %29 lenfosit, %16 monosit, %6 eozinofil ve her 100 lökosit varlığında ortalama 5 normoblast mevcuttu. İki monosit atipik özellikte idi. Hipokromi, hafif anizositoz, poikilositoz, mikrositler ve tear drop hücreler görüldü. Trombositler yeterli sayıda idi. Eritrosit sedimentasyon hızı 81 mm/saat bulunan olgunun tam idrar tetkiki normaldi.

Rutin biyokimyasal incelemelerinde açlık kan şekeri 121 mg/dL, üre 89 mg/dL, kreatinin 2,49 mg/dL ve ürik asit değerinin 16,9 mg/dL olması dışında özellik yoktu. Ferritin, folat, vitamin B12, beta2-mikroglobulin, PSA, serum immünglobulin düzeyleri, akciğer grafisi ve abdominal ultrasonografi normaldi. Üç ünite eritrosit süspansiyonu transfüze edilen olguda klinik yakınmalar düzeldi. Ancak olgunun yatışından dört gün sonra kontrol amacı ile yapılan tam kan sayımında lökosit sayısı $74.800/\text{mm}^3$, hemoglobin 8,4 g/dL, hematokrit %22,0, MCV 88,1 fL ve trombosit sayımı $191.000/\text{mm}^3$ bulundu. Lökosit sayısının çok artmış olması nedeni ile periferik yayma tekrarlandı. Periferik yaymada seyrek olarak Auer rodların gözlemlendiği myeloid natürde blastik hücre hakimiyeti mevcuttu. Kemik iliği aspirasyonunda heterojen morfolojide, granüllü myeloid natürde blastlar ile infiltrasyon gözlemlendi. Blast oranının %45 olduğu tesbit edildi. Kemik iliği biyopsisi akut myeloblastik lösemi ile uyumlu olarak rapor edildi. Teknik problemler nedeni ile akım sitometri çalışması gerçekleştirilemedi. Olgunun kemik iliğinden yapılan sitogenetik incelemede 49, XY, -1, -2, +4, +6, +8, +8, -12, -13, der (1), +2 mar [3], 50, XY, -2, +4, +6, +8, +8, -13, +2mar [2], 50, XY, -2, +4, +6, +8, +11?, -13, +2mar [1] saptandı. Bu alanlarda kromozom 2, 12 ve 13’ün monozomisi, kromozom 4, 6’nın trizomisi, kromozom 8’in tetrazomisi dikkat çekicidir. Her metafazda birbirine benzeyen

iki markır kromozom vardır (Resim 1). Akut myeloblastik lösemi tanısı konulan olguda yüksek lökosit sayısı ve tümör yükünün fazlalığının sebep olduğu lökostaz ile ilişkili olması muhtemel solunum sıkıntısı nedeni ile hidrasyon, oksijen tedavisi ve hidroksiüre tedavisine başlandı. Tanıyı izleyen iki gün lökosit sayısı değerlerinin çok hızlı yükselmesi nedeni ile (143.000/mm³, 440.000/mm³) iki kez lökoferez yapıldı. Ancak her türlü destek tedavisine rağmen solunum sıkıntısı artan ve oksijen saturasyonu çok düşen olgu tanıdan iki gün sonra kaybedildi.



Resim 1. Olguya ait üç farklı karyotipte kromozom 2 ve 13'ün monozomisi, kromozom 4, 6'nın trizomisi, kromozom 8'in tetrazomisi ve her metafazda birbirine benzeyen iki markır kromozom varlığı.

Tartışma

AML'li olgularda yaşın ileri olması, ırk, performans durumu, daha önceden bilinen hematolojik hastalık varlığı gibi özelliklerin yanı sıra genetik özellikler de kötü prognozu belirleyen özellikler arasında yer alırlar [1-3].

AML'li olguları içeren birçok çalışmada karyotiplemenin prognoz üzerine etkisi olduğu kanıtlanmıştır [4-6]. AML'li olgularda karyotiplemeye göre üç risk grubu tanımlanmıştır [4]. İyi risk grubu: Bu grup t(8;21), t(15;17), inv(16)/t(16;16)/del(16q) anormalliklerini içerir [7-9]. Standart (orta) risk grubu: İyi risk veya kötü risk grubu dışı özelliklerdir. Kötü risk grubu ise monozomi 5 veya 7, del(5q), (3q26) ve kompleks karyotip mevcudiyetidir. Bizim olgumuzda kemik iliğinden yapılan sitogenetik incelemede 49, XY, -1, -2, +4, +6, +8, +8, -12, -13, der(1), +2mar [3], 50, XY, -2, +4, +6, +8, +8, -13, +2mar [2], 50, XY, -2, +4, +6, +8, +11?, -13, +2mar [1] saptanmış olup bu kompleks karyotipik anomali ile uyumludur ve olgudaki oldukça kötü prognoz ile paralellik teşkil eder. Kompleks karyotip t(8;21), inv(16) veya t(16;16) ve t(15;17) yokluğunda üç veya daha fazla kromozom anormalliğinin varlığı olarak tanımlanır. Kompleks karyotip AML'li olguların %10-12'sinde meydana gelir ve daima çok kötü klinik seyire eşlik eder [10]. Bir başka önemli gözlem kötü sitogenetik anormalliklerin ilerleyen yaş ile sıklıklarının artmasıdır. Bu durum yaşlı AML'li olgularda daha kötü bir klinik seyirin gelişmesine katkıda bulunur [11-13]. Olgumuzda tanımlanan kromozom 2, 12 ve 13'ün

monozomisi, kromozom 4, 6'nın trizomisi, kromozom 8'in tetrazomisi ve her metafazda birbirine benzeyen iki markır kromozom varlığı kompleks karyotip bulguları olup kötü prognoz belirteçidir. Olgumuzun ileri yaşta olması kompleks karyotipik anormallik gelişimine ve kötü prognoza zemin hazırlayan bir faktör olabilir.

Androjen baskılayıcı tedavi gerek metastatik prostat kanseri olan, gerekse lokalize hastalığı bulunan seçilmiş olgularda yaygın olarak kullanılan hormonal tedavidir [14]. D' Amico ve ark. [15] CALGB 9682 çalışmasında yüksek riskli prostat kanseri nedeni ile radyasyon ve androjen baskılayıcı tedavi uygulanan olgularda anormal p53 protein ekspresyonu olduğunu ve bunun rekürrens ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Lokalize prostat kanseri için radyoterapi uygulanan olgularda AML sıklığında artış bilinen bir durumdur [16]. Ancak, prostat kanseri için radyoterapi ve hormonal tedavi sonrası tümör baskılayıcı bir gen olan p53 ile ilişkili olarak anormallik rapor edilmiş olsa da androjen baskılayıcı tedavinin yan etkileri arasında akut lösemi gelişimi tanımlanmamış bir durumdur. Bu verilerin ışığında prostat kanseri için cerrahi ve sonrasında hormonal tedavi uygulanmış olan olgumuzda 12 yıl önce uygulanmış olan bu tedaviler ile yeni gelişen AML arasında bir ilişkinin varlığı iddia olunamaz.

Sonuç olarak, özellikle yaşlı akut myeloblastik lösemili hastalarda gerek tanı, gerekse prognozun belirlenebilmesi için genetik incelemelerin mutlaka yapılması gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Sekeres MA, Peterson B, Dodge RK, Mayer RJ, Moore JO, Lee EJ, Kolitz J, Baer MR, Schiffer CA, Carroll AJ, Vardiman JW, Davey FR, Bloomfield CD, Larson RA, Stone RM; Cancer and Leukemia Group B. Differences in prognostic factors and outcomes in African Americans and whites with acute myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103: 4036-42.
2. Olesen LH, Aggerholm A, Andersen BL, Nyvold CG, Guldborg P, Nørgaard JM, Hokland P. Molecular typing of adult acute myeloid leukaemia: significance of translocations, tandem duplications, methylation, and selective gene expression profiling. *Br J Haematol* 2005; 131: 457-67.
3. Estey EH. Therapeutic options for acute myelogenous leukemia. *Cancer* 2001; 92: 1059-73.
4. Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, Gray RG, Hann IM, Harrison CJ, Rees JK, Stevens RF, Walker H. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties. *Br J Haematol* 1999; 107: 69-79.
5. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000; 96: 4075-83.
6. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru PR, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey FR, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD; Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002; 100: 4325-36.
7. Delaunay J, Vey N, Leblanc T, Fenaux P, Rigal-Huguet F, Witz F, Lamy T, Auvrignon A, Blaise D, Pigneux A, Mugneret F, Bastard C, Dastugue N, Van den Akker J, Fièvre D, Reiffers J, Castaigne S, Leverger G, Harousseau JL, Dombret H; French Acute Myeloid Leukemia Intergroup; Groupe Ouest-Est des

- Leucémies Aiguës Myéoblastiques; Leucémies Aiguës Myéoblastiques de l'Enfant; Acute Leukemia French Association; Bordeaux-Grenoble-Marseille-Toulouse cooperative groups. Prognosis of inv (16)/t (16;16) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 110 cases from the French AML Intergroup. *Blood* 2003; 102: 462-9.
8. Schlenk RF, Benner A, Krauter J, Büchner T, Sauerland C, Ehninger G, Schaich M, Mohr B, Niederwieser D, Krahl R, Pasold R, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Heil G. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3741-50.
 9. Appelbaum FR, Kopecky KJ, Tallman MS, Slovak ML, Gundacker HM, Kim HT, Dewald GW, Kantarjian HM, Pierce SR, Estey EH. The clinical spectrum of adult acute myeloid leukaemia associated with core binding factor translocations. *Br J Haematol* 2006; 135: 165-73.
 10. Mrózek K. Cytogenetic, molecular genetic, and clinical characteristics of acute myeloid leukemia with a complex karyotype. *Semin Oncol* 2008; 35: 365-77.
 11. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, Anderson JE, Petersdorf SH. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 107: 3323-9.
 12. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM, Head DR, Appelbaum FR, Willman CL. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood* 1997; 89: 3323-9.
 13. Bacher U, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T, Schoch C. Population-based age-specific incidences of cytogenetic subgroups of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2005; 90: 1502-10.
 14. Miyamoto H, Messing EM, Chang C. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: current status and future prospects. *Prostate* 2004; 61: 332-53.
 15. D'Amico AV, Halabi S, Vollmer R, Loffredo M, McMahon E, Sanford B, Archer L, Vogelzang NJ, Small EJ, Kantoff PW; Cancer and Leukemia Group B. p53 protein expression status and recurrence in men treated with radiation and androgen suppression therapy for higher-risk prostate cancer: a prospective phase II Cancer and Leukemia Group B Study (CALGB 9682). *Urology* 2008; 71: 933-7.
 16. Ojha RP, Fischbach LA, Zhou Y, Felini MJ, Singh KP, Thertulien R. Acute myeloid leukemia incidence following radiation therapy for localized or locally advanced prostate adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 274-8.